

ANNÉE 1963

THÈSE

N°
413

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DUPUY BRIGITTE, NÉE LENAIN

née le 10 Mai 1935 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1963

ÉTUDE CLINIQUE
DE LA
DI-ALLYL-NOR-TOXIFÉRINE

Président : M. GAUDART D'ALLAINES (F. de)

Professeur de Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire

THESE

PAR

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

DUPUY BRIGITTE, NÉE LÉNAIN

née le 10 Mai 1921 à PARIS

Présentée & soutenue publiquement le

1961

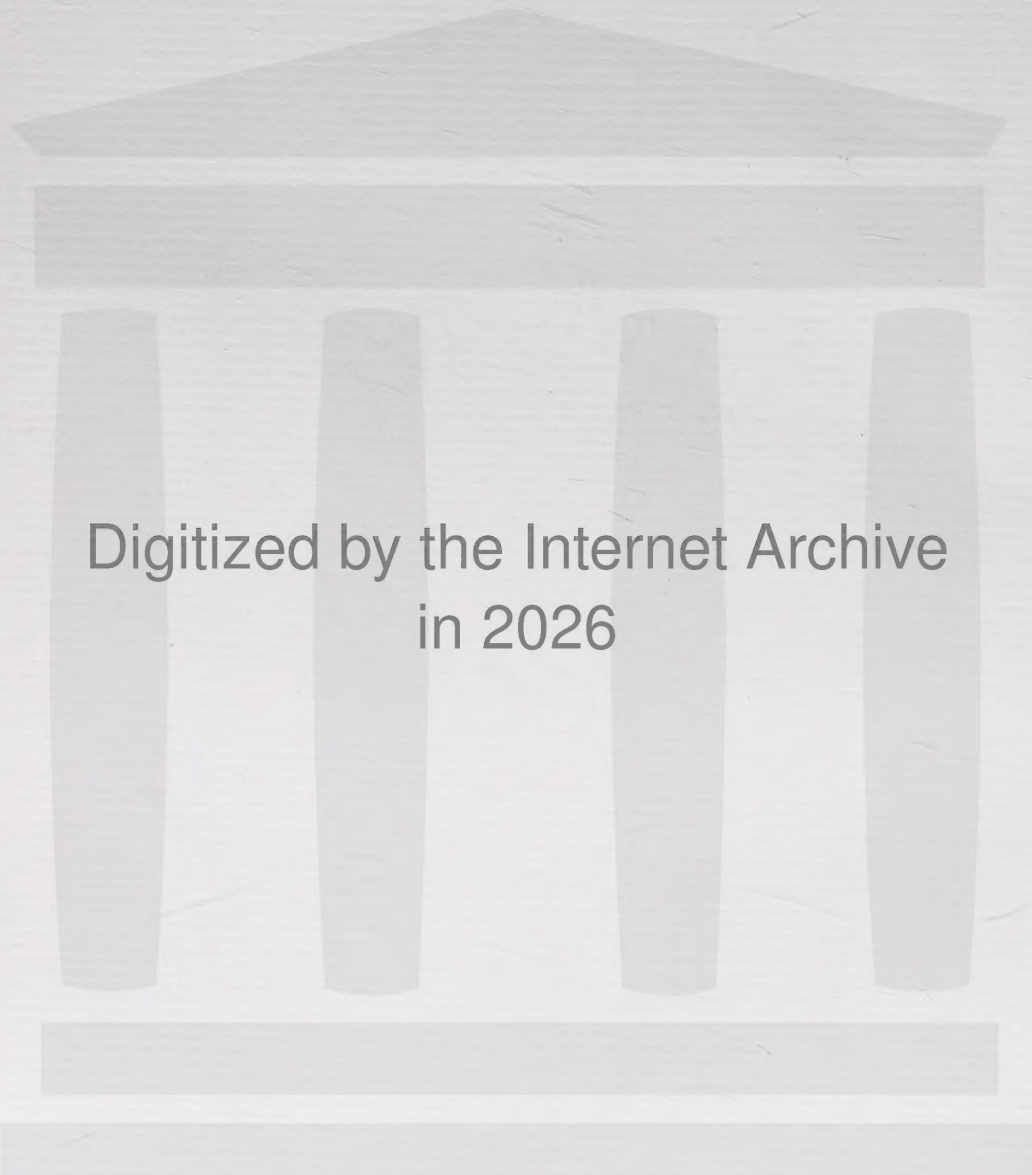
ETUDE CLINIQUE

DE LA

DI-ALLYL-NOR-TOXIFERINE

Présentée par M. GUYOT D'ALLACIUS D. des

Pratiquer la Chimie et la Biologie Médicales



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550201_0049

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DUPUY BRIGITTE, NÉE LENAIN

née le 10 Mai 1935 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1963

ÉTUDE CLINIQUE

DE LA

DI-ALLYL-NOR-TOXIFÉRINE

Président : M. GAUDART D'ALLAINES (F. de)

Professeur de Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire

ANNÉE 1963

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DUPUY BRIGITTE, NÉE LENAÏN

née le 10 Mai 1932 à PARIS

1963

Présentée et soutenue publiquement le



ÉTUDE CLINIQUE

DE LA

DI-ALLYL-NOR-TOXIFÉRINE

Présentée par M. GAUCHAT D'ALLANZIN R. del

Président de l'Université de Strasbourg

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALLE-
RY RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.)
STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN

Léon BINET
Membre de l'Institut

1er Assesseur

Jean VERNE

2me Assesseur

Gaston CORDIER

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a/ Professeurs titulaires :

Anatomie

DELMAS (A.)

Anatomie pathologique

DELARUE (J.)

Anesthésiologie

BAUMANN (J.)

Biochimie médicale

(JAYLE (M.F.)

(SCHAPIRA (B.)

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

CHAILLEY-BERT (P.)

Biologie médicale

FAUVERT (R.)

Cancérologie médicale et sociale

BERNARD (J.)

Embryologie

GIROUD (A.)

Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) N.

Histologie

VERNE (J.)

Hygiène et médecine préventive

JOANNON (P.)

Médecine du Travail

DESOILLE (H.)

Médecine légale

PIEDELIEVRE (R.)

Microbiologie (Bactériologie et virologie)

FASQUELLE (R.)

Parasitologie

GALLIARD (H.)

Pathologie chirurgicale

HUGUIER (J.)

Pathologie exotique

LAVIER (G.)

Pathologie expérimentale et comparée

MERKLEN (F.P.)

Pathologie médicale

MILLIEZ (P.)

Pathologie respiratoire

TURIAF (J.)

Pathologie et thérapeutique générales

BOUDIN (G.)

Pharmacologie

CHEYMOL (J.)

Physiologie

(BINET (L.)

Physiologie et pathologie obstétricale

(BARGETON (D.)

LEPAGE (F.)

Physique médicale

(DOGNON (A.)

(DJOURNO (A.)

Radiologie médicale

DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale

N...

Thérapeutique

CONTE (M.)

b/ Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale

Biologie médicale

Embryologie

Hygiène et médecine préventive

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

Pharmacologie

Physiologie

Physique médicale

(DESGREZ P.
(POLONOVSKI J.
BOURLIERE F.
TUCHMANN H.
DEPARIS M.
BRUMPT K.C.
LAURENCE G.
LEVY Mlle J.
PARROT J.
KELLERSHOHN L.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a/ Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)

Clinique cardiologique (Broussais)

(Beaujon

(Cochin

(Hôtel Dieu

Cliniques chirurgicales (Pitié

(St Antoine

(Salpêtrière

(Tenon

REDON H.
MOUQUIN M.
LORTAT-JACOB J.L
LEGER L.
PATEL J.
CORDIER G.
GOSSET J.
SICARD A.
OLIVIER Cl

Clinique de Chirurgie infantile et orthopédique

(Enfants malades)

Clinique chir. orthopédique et réparatrice (Cochin)

Clinique de chir. cardio-vasculaire (Broussais)

Clinique de chir. pleuro-pulmonaire (Laennec)

Clinique endocrinologique (Pitié)

Clinique de génétique médicale (Enfants malades)

Clinique Gynécologique (Broca)

Clinique des Mal. cutanées et syphilitiques (St Louis)

Clinique des Mal. des enfants (Enfants Malades)

Clinique des Mal. infectieuses (Claude Bernard)

Clinique des Mal. mentales et de l'encéphale (Ste Anne)

Clinique des Maladies métaboliques (Becker)

Clinique des Maladies du sang (Broussais)

Clinique des Maladies du Syst.nerveux (Salpêtrière)

(Boucicaut

(Broussais

(Cochin

Cliniques Médicales

(Cochin

(Hôtel Dieu

(Lariboisière

(Pitié

(St Antoine

FEVRE M.
MERLE d'AUBIGNE R.
GAUDART d'ALLAINES(F.de)
MATHEY J.
DECOURT J.
LAMY M.
FUNCK-BRENTANO P.
DEGOS R.
CATHALA J.
MOLLARET P.
DELAY J.
HAMBURGER J.
MARCHAL G.
CASTAIGNE P.
LENEGRE J.
SOULIE P.
JUSTIN-BESANCON L.
BROUET G.
BARIETY M.
SEZE (S.de)
DREYFUS G.
KOURILSKY R.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et
climatologie (Bichat)

Clinique médicale propédeutique (Broussais)

Clinique médico-sociale du diabète sucré et des
maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)

DEBRAY C.
GENNES (L.de)
DEROT M.
DAVID M.

Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN R.
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LACOMME M.
(Foch (Suresnes))	MERGER R.
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)	VARANGOT J.
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	RENARD G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY M.
Clinique de médiatrie et de puériculture (St Vincent de Paul)	LELONG M.
Clinique de médiatrie sociale (Enfants malades)	MARIE J.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD E.
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX L.
Clinique de thumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX M.
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)	LEMAIRE A.
Clinique toxicologique	GAULTIER M.
Clinique traumatologique	PADOVANI P.
Séméiologie médicale	DOMART A.
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX F.
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE R.
Hygiène et clinique de la 1ère enfance (Trousseau)	TURPIN R.

b/ Professeurs à titre personnel

Médecine

(BOUR H.
(LHERMITTE F.
(PEQUIGNOT H.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE , PROFESSEURS AGREGES ET
MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie

(CABROL C.
(COUINAUD C.
(GILLOT C.
(OLIVIER G.

Anatomie pathologique

(GAUTHIER VILLARS (Mlle)
(pr.s. ch.
(ABELANET R.
(BUSSE F.
(CHOMETTE G.
(GOUYGOU Ch. (m.conf.)
(NEZELOFF Ch
(ORCEL L.
(PAILLAS J.

Anesthésiologie

(DU BOUCHET N. (Mme)
(KERN E.
(VOUREC H G.

Bactériologie

(BARBIER P.
(CHRISTOL D.
(LE MINOR L.
(TOURNIER P.

Biochimie médicale

(BAULIEU Et. m.conf.
(BOURILLON R.
(CARTIER P.
(DREYFUS J.C1
(GONNARD P.
(KRUH J.
(JEROME H.

Biologie appliquée à l'Education physique
et aux Sports

PLAS F.

Carcinologie

(BOIRON M.
(DENOIX P.
(MATHE G.
(SELIGMANN M.

Dermato-syphiligraphie

(CIVATTE J.
(DUPERRAT B.

Electro - Radiologie

LEDoux-LEBARD G.

Hématologie

(BESSIS M.
(BILSKI PASQUIER G
(DAUSSET J.
(DUHAMEL G.

Histologie

(COUJARD R.,pr.s.ch
(MAROIS M.
(RACADOT J.

Hydrologie

(BESANCON F.
(CORNET A.

Hygiène

(BOYER J. pr.s. ch.
(BLANCHER G.
(CORRE HURST (Mme L.)
(SAPIN-JALOUSTRE H.

Maladies infectieuses

(BASTIN R.
(DUPONT V.

Médecine légale

(DEROBERT L., pr.s.ch.
(FOURNIER E.
(GUENIOT M.
(HADENGUE A.

Médecine du travail

ALBAHARY C.

Neuro - chirurgie

PERTUISET B.

Obstétrique

(GRANJON A.
(HERVET E.
(LE LORIER G.
(LEVY J.
(MORIN P.
(MUSSET R.
(ROBey M.
(SENEZE J.
(SUREAU C.
(THOYER-ROZAT J.

Ophthalmologie

(BREGEAT P.
(DUBOIS A.
(SARAUX H.

Orthopédie

(JUDET R.
(MEARY R.
(POSTEL M.
(RAMADIER J.

Oto-rhino-laryngologie

(DEBAIN J.
(PIALOUX P.

Parasitologie

(GOLVAN Y.
(LAPIERRE J.

Pathologie chirurgicale

(BARCAT J.
(BINET J.P.
(CAUCHOIX J.
(CERBONNET G.
(CHATELIN C.L.
(BUBOST Ch.
(DUBOST Cl.
(FAUREL J.
(CLABEAU F.
(GARBAY M.
(GARNIER H.
(GAUDART d'ALLAINES Cl.
(GERMAIN A.
(LATASTE J.
(LEVEQUE B.
(LOYGUE J.
(MERCADIER M.
(NATALI J.
(PELLERIN D.
(PERROTIN J.
(ROBERT H.
(THOMERET G.

Pathologie exotique

SCHNEIDER J.

Pathologie expérimentale

(BENHAMOU J.P.
(BERTHAUX P.
(BOIVIN P.
(CROSNIER J.
(HARTMANN L.
(LOEPER J.
(MAURICE J.
(MIKOL Cl.
(RICHEL G.

Pathologie médicale

(AUSSANNAIRE M.
(BOUVIER J.
(BOUVRAIN Y.
(BRICAIRE H.
(BRISSAUD H.
(BROCARD H.
(BUGÉ A.

Pathologie médicale

(CATINAT J.
(CHRETIEN J.
(COBELTZ B.
(CONTAMIN F.
(COURY C.
(ETIENNE J.P.
(FREZAL J.
(FRITEL D.
(HEINNEQUET A.
(HIMBERT J.
(HOUSSET E.
(LAROCHE Cl.
(LESOÈRE R.
(MACREZ C.
(MOREAU L.
(NICK J.
(ROYER P.
(TOURNEUR R.
(WOLFROMM R.

Pédiatrie - Puériculture

(JOSEPH R.
(LAFOURCADE J.
(LEPERCQ G.
(MANDE R.
(MOZZICONACCI P.
(POLONOVSKI C.
(ROSSIER A.
(VIALATTE J.

Pharmacologie

(BOISSIER J.
(LECHAT P.

Physiologie

(BARRES G.
(DEJOURS P.
(DURAND J.
(GIRARD m.conf.
(HUGELIN A.
(SCHERRER J.

Physique médicale

(CHANTEUR J.
(GOUGEROT L. m.conf.
(pr. s. ch.
(GREMY F. m. conf.
(MILHAUD G.
(PELLERIN P.
(ROUCAYROL J.Cl.
(TUBIANA m.conf.

Pneumo-phtisiologie

(KREIS B.
(MEYER A.
(RENAULT P.

Psychiatrie

PICHOT P.

Psychiatrie infantile	(DENIKER P. (DUCHE D. (FLAVIGNY H. (LAPRESLE J.
Rhumatologie	DELBARRE F.
Stomatologie	(CERNEA P. (CHAPUT A. (Mme) m.c.agr. (GRELLET M.
Thérapeutique	(CHASSAGNE P. (LAMOTTE M. (MARCHE J.
Urologie	(AUVERT J. (MOULONGUET A. (QUENU L.

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE J.
Clinique chirurgicale	(ABOLKER P. (AMFLINE A. pr.s.ch. (VERNE J.M.
Clinique médicale	(PERRAULT M. (RAMBERT P. (THIEFFRY S.
Clinique obstétricale	(GRASSET J. (MAYER M.
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES P. (OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO R.
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE R.
Clinique psychiatrique	BARUK H.
Clinique urologique	KUSS R.

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY P. Pr. s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER J. Pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE
MM. BOLTANSKI E. et LAUNAY C.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA J.
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL G.
Conservateur en chef de la	(
Bibliothèque.	(
Conservateur du Musée d'His-	(M. le docteur HAHN A.
toire de la Médecine	(
Conservateur	Mlle DUMAITRE P.
Bibliothécaires	(Mmes CONTET J.
	(FORGET F.
	(Mlles LAURENT H.
	(LE NOIR G.
	(QUIEVREUX E.

A CEUX QUI NE SONT PLUS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur GAUDART d'ALLAINES

Il nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.

Qu'il trouve ici avec
notre profond respect
nos plus vifs remercie-
ments.

A Madame le Professeur Nadia du BOUCHET

Qui a bien voulu accepter de
siéger dans notre jury.

Nous la prions de bien vouloir
croire à toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur P. JAQUENOUD

Qui a bien voulu me confier le
sujet de cette thèse et par ses
conseils de chaque jour m'a per-
mis de le mener à bien.

Je tiens à lui dire toute ma gra-
titude et ma très grande admiration.
Il m'a enseignée, intéressée et ap-
pris à aimer la spécialité dont il
est le maître incontesté. J'espère
ne pas le décevoir et lui exprime
toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LENA
Monsieur le Professeur HENRY
Monsieur le Professeur DEVIN
Monsieur le Professeur COURBIER

Que ce travail accompli dans le
service de chirurgie cardiaque
soit le témoignage de ma recon-
naissance.

Avec mon profond respect.

A Monsieur le Docteur MECZ

Nous lui sommes extrêmement reconnaiss-
sante pour les enseignements qu'il nous
a donnés durant notre stage d'anesthésie
dans son service.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES
HOPITAUX DE PARIS

LA DIALLYL NOR TOXIFERINE

PHARMACOLOGIE

Propriétés physique et chimiques

Essais pharmacodynamiques :

- activité curarisante
- antagonisme
- propriétés secondaires
- métabolisme
- posologie

ETUDES CLINIQUES ANTERIEURES

ETUDE CLINIQUE

Programme des essais

Résultats

- A - action myo-résolutive
 - B - effets secondaires
 - 1 - cardio-vasculaires
 - 2 - respiratoires
 - a/ dose apnéisante
 - b/ durée de la dépression
 - c/ étude du rapport pression / volume thoracique
 - d/ doses supplémentaires
 - 3 - autres effets secondaires
 - C - Action antagoniste de la Néostigmine.
-

PHARMACOLOGIE DE LA DI - ALLYL - NOR - TOXIFERINE

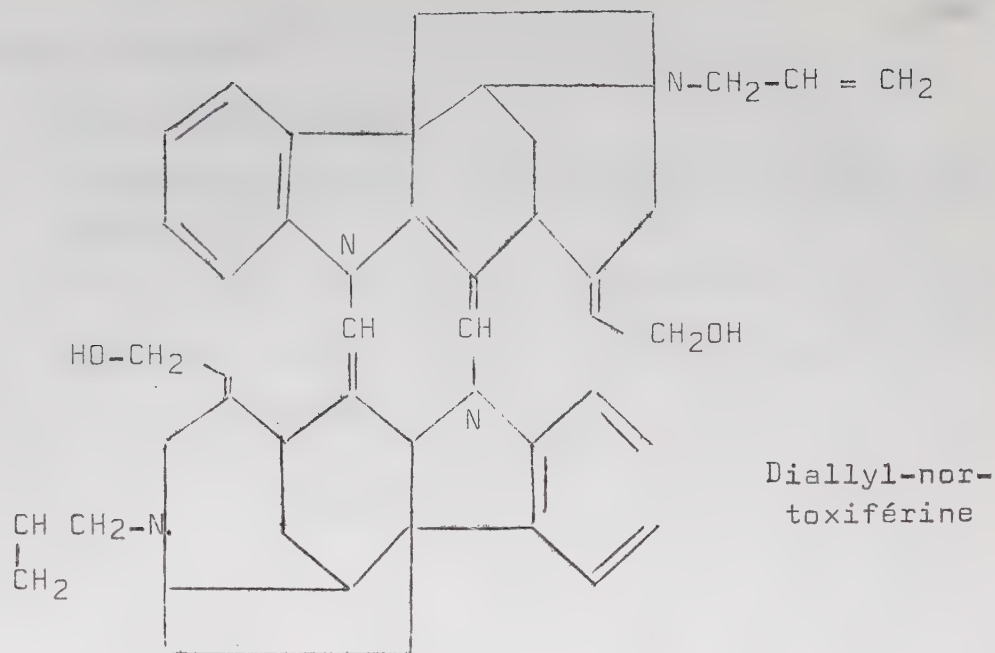
(DANT ou ANT)

La DANT a été proposée en clinique à la suite des travaux de WASER sur un important groupe de curares dit " de calebasse " dont un seul avait été employé chez l'homme au préalable : la Toxiférine. Ce dernier corps possède des propriétés intéressantes mais une durée d'action excessive pour l'usage courant ; on a donc été amené à modifier sa molécule en l'alourdissant : on a ainsi obtenu un curarisant moins actif, mais à action et élimination plus fugace ; les essais pharmacologiques ont été menés au cours de l'année 1961 par des auteurs suisses (WASER) et français (HEROLD).

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Chimiques

La DANT (RO 4.3816) est un dérivé d'un alcaloïde de curare de calebasse : la Toxiférine, obtenu par oxydation et substitution (2 allyl par 2 méthyl sur chaque ammonium quaternaire). Sa formule est la suivante :



C'est un curare possédant 2 ammoniums quaternaires à molécule lourde, structure suggérant une similitude avec le groupe des pachycurares compétitifs non dépolarisants.

Physiques

se présente comme une substance cristalline, incolore, très soluble dans l'eau et dans l'alcool, instable à l'air et à la lumière, mais relativement stable tant sous la forme de substance sèche qu'en solution si on le maintient à l'abri de l'air et de l'oxygène.

ESSAIS PHARMACODYNAMIQUES

Nous verrons successivement l'action curarisante, l'antagonisme curare anticholinestérasique, les propriétés secondaires de la Toxiférine, et le métabolisme de la DANT.

I - Action curarisante

1°/ Administration unique

a/ dose déterminant la chute de la tête : Head drop
dose : DH 50

Elle a été étudiée comparativement à celle de la Toxiférine de la D tubo-curarine, de la succinyl choline sur le lapin et sur la souris (Tableau I)

Tableau I

Chute de la tête 50 % (gamma/ Kg)	Di-allyl nor Toxiféri ne	Toxiférine	D- tubo curarine	Succinyl choline
Lapin	14	3,7	100	150
Lapin(HUGIN)	11,8	3,7	100	250
Souris (WASER)	100	10	80	

b/ dose paralysante .

Elle a été recherchée par WASER sur le chat en observant la contraction du muscle gastrocnémien stimulé périodiquement au niveau du nerf sciatique (Tableau II).

c/ durée d'action.

La durée d'action moyenne a été recherchée pour la H.D.D. (Tableau III). On voit que le DANT a une durée d'action expérimentale du même ordre que la d-tubo-curarine et inférieure à la Toxiférine.

Tableau II

	dose paraly- sante minima- le gamma/ Kg	dose pa- ralysante totale	dose hypo- tensive	dose gan- glioplé- gique*	Spéci- ficité**
DANT	5	10	300	250	50
T	3	5,4	150	230	80
DTC	12	90	10	130	11

* recherche sur la contraction de la membrane nictitante.

** rapport de la dose ganglioplégique à la dose paralysante.

Tableau III

Durée d'ac- tion en minu- te après DH50	DANT	Toxiférine	D tubo-cu- rarine	Succinyl- choline
Lapin	11	23	9	4-5
Lapin (HUGIN)	7,5	23	9	4-5
Scuris(WASER)	0,5 à 1	12	1-2	

d/ détermination de la dose léthale 50 % (DL.50)

Elle est exposée dans le tableau IV, la dose léthale 50 % obtenue par arrêt respiratoire.

Tableau IV

dose léthale 50 % γ/ Kg	DANT	Toxiférine	D-tubo-cura rine	Succinyl- choline
Lapin	26	8	150	400
Lapin (HUGIN)	20	8	150	400
Souris (WASER)	130	23	110	-

e/ la marge thérapeutique.

Elle a été obtenue, comme il est classique, par le rapport entre la dose efficace (DH 50 ou dose paralysante) et la dose apnéisante (DL 50). Ceci n'a d'ailleurs guère de signification au point de vue clinique puisque bon nombre des patients sont en respiration artificielle. Elle est exposée dans le tableau V .

Tableau V

charge thérapeutique	DANT	Toxiférine	D - tubocurarine	Succinylcholine
Lapin	1,86	2,16	1,5	2,67
Lapin (HUGIN)	1,7	2,16	1,5	2,67
Souris (WASER)	1,3	2,3	1,4	

2°/ Doses répétées et effet cumulatif

C'est une notion pharmacologique qui a des conséquences importantes en clinique, un des dangers majeurs des curarisants étant la dépression respiratoire post-opératoire. L'effet cumulatif a été étudié de plusieurs manières. Nous verrons successivement :

- l'étude sur l'animal entier
- l'étude sur la jonction myo-neurale.

a/ Etude sur l'animal entier

1°/ - Administration répétée chez le lapin

= dans une première expérimentation : on fait à des lapins au cours de la journée, deux séries de 3 injections de 10 γ /Kg de RO 4.3816, les injections de chaque série étant espacées de 30 minutes. L'intervalle entre les deux séries étant de 3 h. On constate lors des 3 injections en série, un renforcement et une

prolongation de l'action ainsi qu'un raccourcissement du temps d'induction. C'est ainsi que la première injection est tolérée sans symptôme, tandis que la deuxième et plus encore la troisième déclenchent régulièrement une chute de la tête d'une durée de 3 à 8 minutes dans le premier cas, de 5 à 12 minutes dans le second, tandis que le temps d'induction passe de 180 secondes lors de la 2^{me} injection à 70 secondes seulement pour la 3^{me}. Après l'intervalle de 3 h. la récupération est complète et la 2^{me} série d'injections a très exactement les mêmes effets que la première série. D'autre part, la répétition chez certains animaux, de ces deux séries d'injections journalières pendant 2 semaines, n'entraîne aucune modification pathologique.

= dans une deuxième série d'expérimentation: pour étudier l'accumulation de RO 4.3816 en comparaison avec la Toxiférine, on fait à des séries de 10 lapins, une 1^{ère} injection de 10 γ / Kg de RO. 4.3816 qui est dépourvu d'effets curarisants. L'injection d'une nouvelle dose après un délai de 30 minutes provoque la chute de la tête chez 9 animaux sur 10; après un délai de 60 min. chez 4 animaux sur 10 ; après un délai de 120 min., chez 2 animaux sur 10, tandis qu'avec la Toxiférine, la répétition d'une injection non curarisante de 2,7 γ /Kg provoque après un délai de 30 minutes, une chute de la tête chez 10 animaux sur 10; au bout de 60 minutes, chez 8 animaux sur 10, mais n'exerce plus aucun effet à la 120^{me} minute.

2°/- Expériences de HEROLD et KABACOFF sur l'animal entier.

Trois modalités différentes :

Première modalité : recherche d'un effet cumulatif - Premier type d'expérience.

Trois lots de 40 lapins chacun ont reçu au temps 0 une dose non atonisante de curarisants (représentant environ le 11/15° de la dose statistique head-drop 50). Répartis en séries de 10 ou de 5, les animaux reçoivent une deuxième injection de cette même dose après des délais de 30, 60, 90, 120 et 180 minutes.

Les posologies utilisées sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	d-Tubo- curarine	Toxiférine	A.N.T.
Dose head-drop 50 en µg/Kg	100	3,7	14
Dose non atonisante en µg/Kg	73	2,7	1.0

Les résultats figurent dans le tableau VI

Il faut noter l'effet cumulatif marqué obtenu avec la Toxiférine, puisque la répétition d'une dose dépourvue d'effet curarisant provoque une chute de la tête chez 10 animaux sur dix, après un délai de 30 minutes et chez neuf sur dix après 60 minutes après 90, 120 ou 180 minutes cette dose provoque encore une chute de la tête chez 70 p. 100 en moyenne des animaux. On ne note un effet cumulatif net avec la d-tubocurarine que dans un délai de

Tableau VI

Effets cumulatifs comparés de l'injection répétitive à des intervalles variés d'une dose non atonisante de d-tubocurarine, de toxiférine et de diallyl-nor-toxiférine.

	Nbre d'animaux présentant un head-drop			Latence de head-drop en secondes			Durée du head-drop en secondes		
	d-tubocurarine	Toxiférine	diallyl nor toxiférine	d-tubocurarine	Toxiférine	diallyl nor toxiférine	d-tubocurarine	Toxiférine	diallyl nor toxiférine
2° inj. 30 mn après	6/10	10/10	7/10	262 +54,2	93 + 2,1	75 +10,7	416 +89	1 311 + 228	453 +30,2
2° inj. 60 mn après	1/10	9/10	6/10		176 +20,6	78 +13,3		1 031 + 170	679 +133
2° inj. 90 mn après	1/10	7/10	5/10		184 +27,3	63 + 7,4		1 318 + 245	411 +42
2° inj. 120 mn après	0/5	4/5	1/5		191 +32	120		349 +256	370
2° inj. 180 mn après	0/5	3/5	2/5		328 +14	125 +40		680 +47	337 +172

d-tubocurarine = 73 µg/kg

- toxiférine = 2,7 µg/kg - diallyl nor toxiférine = 10 µg/Kg

30 minutes. L'A.N.T. présente un effet cumulatif moindre que la Toxiférine, mais plus important que celui de la d-tubocurarine; en effet dans un délai de 30 minutes les résultats sont comparables à ceux de la d-tubocurarine, mais on n'observe une chute de la tête que chez six animaux sur dix après 60 minutes et chez cinq sur dix après 90 minutes; au-delà de ces délais on ne note d'effet cumulatif que chez 30 p. 100 en moyenne des lapins.

L'importance de l'effet cumulatif peut également être jugée sur le temps d'obtention du head-drop; en effet après 30 minutes, celui-ci est environ doublé par rapport à celui noté avec l'administration en une fois d'une dose curarisante de d-tubocurarine, tandis qu'il est pratiquement identique pour l'A.N.T. et nettement raccourci pour la Toxiférine. On ne note pas de différence statistiquement significative de la latence de head-drop aux différents temps d'expérience pour l'A.N.T.; par contre, en ce qui concerne la Toxiférine entre la 60^{me} et la 120^{me} minute, cette latence est identique et doublée par rapport à celle de la 30^{me} minute (comparer tableau 6 et 7 au temps 0)

Enfin la durée du head drop obtenue n'est pas influencée, que les curarisants soient administrés en une fois à dose atonisante ou que la chute de la tête soit obtenue par la répétition d'une dose non curarisante à des intervalles variés.

Deuxième modalité : Recherche d'un effet cumulatif - Deuxième type d'expérience

Trois lots de dix lapins chacun ont reçu au temps 0 :

- 115 µg/Kg de d-tubocurarine
- 3,7 µg/Kg de toxiférine
- 14 µg/Kg d'A.N.T.

30 et 60 minutes plus tard on administre aux mêmes animaux les mêmes doses d'agents curarisants.

Dans le tableau VII on a résumé les résultats obtenus pour la latence et la durée du head-drop; nous y avons fait figurer également le nombre d'animaux morts d'apnée en l'absence d'administration d'agents anticholinestérasiques.

Il faut noter l'importance de l'effet cumulatif de la toxiférine puisque dès la 2^{me} injection de 3,7 µg/Kg on relève la mort par apnée de neuf animaux sur dix; par contre, deux animaux sur dix seulement meurent après trois administrations de 115 µg/Kg de d-tubocurarine et cinq sur dix après trois injections d'A.N.T. Il semble ainsi que l'effet cumulatif de l'A.N.T. est plus important que celui de la d-tubocurarine, mais nettement moins marqué que celui de la toxiférine.

Il paraît important de souligner que lors de la première administration de ces doses atonisantes, la latence du head-drop est identique pour la d-tubocurarine et l'A.N.T. et qu'elle est environ deux fois et demi plus longue avec la toxiférine. L'effet cumulatif des différents produits apparaît ici aussi par la

Tableau VII

Effets cumulatifs comparés de l'injection répétitive toutes les 30 minutes d'une dose curarisante de d-tubocurarine, de toxiférine et de diallyl-nor-toxiférine.

T E M P S	Nbre d'animaux présentant un head-drop			Latence du head drop en secondes			Durée du head drop en secondes			Mortalité		
	d-tu- bocu- rari- ne	Toxi- féri- ne	ANT	d-tubo- curari- ne	Toxi- féri- ne	ANT	d-tubo- curari- ne	Toxi- féri- ne	ANT	d-tu- bocu- rari- ne	Toxi- féri- ne	ANT
0	5/10	9/10	6/10	105 +14,3	256 +28	92 +8,9	299 +66	838 +151	568 +96	0/10	0/10	0/10
0 + 30 mn	6/10	10/10	9/10	90 +14,4	48 +4	52 +6	484 +97		801 +156	1/10	9/10	3/10
0 + 60 mn	7/9	1/1	7/7	59 +7,3		31 +11	541 +103		1654 +302	1/9	1/1	2/7

d-tubocurarine = 115 µg/kg - toxiférine = 3,7 µg/kg - diallyl-nor-toxiférine = 14 µg/kg

diminution du temps d'apparition du head-drop.

Si la latence du head-drop est identique pour la d-tubocurarine et l'A.N.T. la durée de l'atonie musculaire est plus longue pour ce dernier, bien que plus courte qu'avec la toxiférine.

Ce n'est qu'après la 3^{me} administration que l'on observe avec la d-tubocurarine et l'A.N.T. un allongement marqué de la durée de l'atonie musculaire.

Troisième modalité : Recherche d'un effet cumulatif - Troisième type d'expérience.

Il a semblé nécessaire de tenir compte des durées respectives de curarisation de la d-tubocurarine, de la toxiférine et de l'A.N.T. Aussi dans cette expérience, les animaux ayant reçu au temps 0 soit 115 µg/Kg de d-tubocurarine, soit 3,7 µg/Kg de toxiférine, soit 14 µg/Kg d'A.N.T. ont reçu le tiers de ces doses :

- 8 minutes plus tard pour la d-tubocurarine
- 22 minutes plus tard pour la toxiférine
- 13 minutes plus tard pour l'A.N.T.

Une nouvelle injection identique à cette dernière a été pratiquée après des délais semblables.

Les résultats ont été les suivants :

- Avec la d-tubocurarine.- Lors de la première administration on a obtenu une chute de la tête chez deux animaux sur dix, lors de la seconde chez cinq, lors de la troisième chez quatre. Il

faut noter que la durée de l'atonie musculaire n'est allongée lors de cette troisième administration que chez deux animaux sur quatre. Les variations de la latence du head-drop ne sont pas significatives.

- Avec la toxiférine.- On a observé un head-drop chez trois animaux la première fois, chez quatre sur dix les deuxième et troisième fois. La durée du head-drop peu augmentée chez deux d'entre eux, l'est considérablement chez les deux autres. La deuxième injection provoque un raccourcissement marqué du temps d'obtention du head-drop tandis qu'avec la troisième on en observe au contraire l'allongement.

- Avec l'A.N.T. - Trois animaux sur dix ont présenté un head-drop lors de la première injection; chez un seulement nous obtenons la chute de la tête lors des deuxième et troisième administrations.

Commentaires

Il semble ressortir de cette étude que l'A.N.T. ne présente pas certains inconvénients de la toxiférine, en particulier en ce qui concerne l'effet cumulatif, la latence et la durée de l'action atonisante.

Par comparaison avec la d-tubocurarine, la durée de l'atonie musculaire obtenue avec l'A.N.T. est plus longue bien que la latence d'action de ces deux produits soit identique. L'effet cumulatif de la d-tubocurarine semble moins marqué que celui

de l'A.N.T. si on administre à des délais arbitraires (30 minutes) une dose curarisante; mais si on tient compte de la durée d'action des deux drogues, l'action cumulative de la d-tubocurarine apparaît supérieure à celle de l'A.N.T.

Enfin, il faut souligner que, dans nos conditions expérimentales, avec la d-tubocurarine on n'a observé qu'une atonie marquée au niveau de la musculature du cou, tandis qu'avec l'A.N.T. ou la toxiférine on a au contraire noté une atonie musculaire plus généralisée entraînant l'obtention spontanée du décubitus latéral.

b/ Etude sur la jonction myo-neurale

1°/- Tout d'abord on a étudié les effets d'une dose de 100 µg/Kg de d-tubocurarine, de 3,7 µg/kg de toxiférine ou de 14 µg/kg d'A.N.T. administrée aux temps 0, 30 et 60 minutes. On a résumé dans le tableau VIII les diminutions procentuelles de l'amplitude de la contraction du muscle tibial à chaque temps de l'expérience par rapport aux valeurs de départ. Nous appelons valeurs de départ l'amplitude de la contraction avant chaque injection de l'agent curarisant. C'est pourquoi nous avons fait figurer également dans ce tableau le pourcentage de variations par rapport aux valeurs notées avant l'injection.

Il ressort de l'examen de ce tableau que :

- 100 ug/kg de d-tubocurarine provoquent une curarisation modérée de la plaque motrice, assez durable dans un cas puisqu'

Tableau VIII

Variations procentuelles de l'amplitude de la réponse du muscle tibial à l'excitation rythmique du nerf tibial lors de l'injection répétée de la même dose de trois agents curarisants.

	1° inj.	+ 30 mn	2° inj.	+30 mn	3° inj.	+30 mn
d-tubocurarine	- 20	- 12	- 22	+ 5	D.C.D	
100 µg/kg	- 33	+ 2,5	- 4	- 1	- 30	
toxiférine	- 35	+ 6	- 98	- 83		
3,7 µg/kg	- 51	- 33	-100	-100		
A.N.T.	- 50	- 25	- 83	- 30	-100	- 80
14 µg/kg	- 8,3	- 3	- 43	0	- 75	- 65

après 30 minutes l'amplitude de la contraction musculaire est encore diminuée de 12 p. 100. L'administration, à ce moment, de la même dose chez ce lapin provoque une curarisation d'intensité égale à celle notée lors de la première injection, mais moins durable puisqu'en 30 minutes l'amplitude de la contraction musculaire est pratiquement identique à celle enregistrée au temps 0 (- 7 p.100); néanmoins une nouvelle injection de 100 µg/kg provoque une curarisation absolue et la mort de l'animal par apnée.

Chez le second lapin la curarisation obtenue par la première injection de d-tubocurarine étant moins durable, la seconde est pratiquement sans effet, tandis que l'action de la troisième est comparable à celle de la première.

- 3,7 $\mu\text{g/kg}$ de toxiférine provoquent soit une diminution du tiers de la contraction musculaire, peu durable, soit une diminution de moitié encore marquée après 30 minutes. Dans les deux cas l'administration à la 30^{me} minute de cette même dose provoque une curarisation totale de la jonction neuro-musculaire, l'amplitude de la contraction du tibial étant ou nulle ou pratiquement nulle; l'effet ainsi obtenu est très durable puisqu'à la 30^{me} minute chez un lapin on ne note pas encore de réponse musculaire à l'excitation du nerf tibial, et que chez l'autre la réponse est encore diminuée de 83 p. 100. Dans ces conditions nous n'avons pas jugé nécessaire de procéder alors à une 3^{me} injection.

- 14 $\mu\text{g/kg}$ d'A.N.T. provoquent dans un cas une diminution de moitié de la contraction musculaire; la curarisation obtenue par cette dose est assez durable puisque 30 minutes plus tard il subsiste une diminution de 25 p. 100. Avec l'injection à ce moment d'une nouvelle dose de 14 $\mu\text{g/kg}$, on observe une diminution plus marquée de la réponse musculaire (- 83 p. 100) mais de durée à peu près identique. Par contre l'effet de la 3^{me} injection se traduit par la curarisation complète de la jonction neuro-musculaire (suppression de la réponse du muscle tibial) et est plus durable, car 30 minutes plus tard l'amplitude de la contraction musculaire est encore diminuée de 80 p. 100.

Dans l'autre cas la 1^{ère} injection est sans effet notable; avec la 2^{me} on note une diminution de la réponse d'environ 50 p. 100, peu durable; on note avec la 3^{me} une diminution de 75 p.100

cette fois beaucoup plus durable, l'amplitude est encore diminuée de 65 p.100 30 minutes plus tard.

Dans le tableau IX on rapporte le temps en secondes qui s'est écoulé entre chaque injection de curarisant et le moment où nous avons noté le début de la diminution de la réponse musculaire. Dans ces expériences sur la jonction neuro-musculaire, comme dans les expériences sur l'animal entier, il apparaît avec la répétition des injections un raccourcissement de latence d'action.

Tableau IX

Latence d'action de 3 agents curarisants lors de l'administration répétée à 30 minutes d'intervalle de la même dose

	1 ^o inj. (sec)	2 ^{me} inj. (sec)	3 ^{me} inj. (sec)
d-Tubocurarine	48 38	45 52	35 45
Toxiférine	104 173	21 14	
A.N.T.	73 62	35 48	35 48

2°/- 30 et 60 minutes après avoir administré par voie veineuse 100 µg/kg de d-tubocurarine, 3,7 µg/kg de toxiférine ou 14 µg/kg d'A.N.T. on a injecté par la même voie le tiers de ces doses. On a résumé dans le tableau X les diminutions procentuelles de l'amplitude de la contraction du muscle tibial à chaque temps de l'expérience par rapport aux valeurs de départ, définies comme dans le paragraphe 1°/.

Tableau X

Latence d'action et variations procentuelles de l'amplitude de la réponse du muscle tibial à l'excitation rythmique du nerf tibial lors de l'injection répétée de trois agents curarisants

	Latence d'action sec.	1° inj.	+30 mn	Latence d'action sec.	2° * inj.	+30 mn	Latence d'action sec.	3° * inj.	+30 mn
d-tubocurarine	131 86	- 5 -30	- 5 + 3	76 -	0 0	0 0	69 131	0 - 7	
Toxiférine	97 163 121	-71 -67 -63	-17 -50 -50	692 34 72	- 4 -73 -57	+ 5 -24 -11	97 41 52	- 16 - 64 - 93	
A.N.T.	97 55	-60 -12	-10 0	48 -	-29 0	+ 4 + 3	3 -	- 16 0	

* - doses égales au 1/3 de la première injection.

Il ressort de l'examen de ce tableau que:

On a obtenu une curarisation plus ou moins marquée de la plaque motrice avec 100 $\mu\text{g/kg}$ de d-tubocurarine; l'injection du tiers de cette dose est sans effet.

- 3,7 $\mu\text{g/kg}$ de toxiférine ayant produit chez les trois lapins une curarisation comparable en intensité mais moins durable chez l'un d'eux, on a observé que l'administration du tiers de la dose à ce dernier animal ne provoquait pas de diminution supplémentaire de l'amplitude des contractions à la 30^{me} minute, mais semblait uniquement maintenir la diminution résiduelle. Par contre à la 60^{me} minute, une injection supplémentaire de 1,23 $\mu\text{g/kg}$ a ramené l'amplitude des contractions à ce qu'elle était 30 minutes après 3,7 $\mu\text{g/kg}$. L'examen de la latence d'action chez ce lapin montre l'inefficacité relative de la 2^{me} administration (692 secondes pour une diminution de 4 p. 100).

Chez les deux autres lapins, l'action de la première dose est beaucoup plus durable puisqu'on note encore à la 30^{me} minute une diminution de 50 p. 100 de l'amplitude de la contraction musculaire. Chez ces deux animaux l'injection du tiers de la dose à ce moment a provoqué un renforcement assez marqué et durable de la curarisation. Trente minutes après cette deuxième injection une nouvelle administration de 1,23 $\mu\text{g/kg}$, l'amplitude de la contraction musculaire étant encore fort diminuée, provoque une diminution supplémentaire marquée (- 64 et - 93 p. 100). On peut donc parler dans ces conditions, pour la toxiférine, d'un effet cumula-

tif qui apparait d'ailleurs nettement à l'examen des latences d'action.

- 14 $\mu\text{g/kg}$ d'A.N.T. ont provoqué chez un animal une diminution importante et chez l'autre une diminution peu marquée de la contraction musculaire. Chez ce dernier l'injection ultérieure du tiers de la dose est sans influence. Chez le premier 4,66 $\mu\text{g/kg}$ tant à la 30^{me} qu'à la 60^{me} minute, provoquent une diminution de la réponse musculaire, mais peu importante et peu durable; néanmoins l'action de l'A.N.T. à ce moment de l'expérience apparait plus rapidement que lors de la première administration.

Commentaires

L'administration répétée de doses curarisantes met en évidence un effet cumulatif sur la jonction myoneurale. Cet effet se manifeste nettement à la troisième injection seulement pour la d-tubocurarine et déjà à la deuxième pour la toxiférine; avec l'A.N.T. l'effet cumulatif est très discret à la deuxième injection et net seulement à la troisième.

Si, après injection d'une dose curarisante, l'on n'administre de façon répétée que le tiers de cette dose il ne se produit pas d'effet cumulatif avec la d-tubocurarine; celui-ci est nul ou très discret avec l'A.N.T. alors qu'il est net dès la 2^{me} injection avec la toxiférine.

Il semble donc que l'A.N.T. dans ces conditions expérimentales soit plus proche de la d-tubocurarine que la toxiférine.

CONCLUSION

En conclusion l'A.N.T. paraît être un agent curarisant d'action moins prolongée que la toxiférine, et bien que son activité soit plus durable que celle de la d-tubocurarine les risques d'effet cumulatif ne sont pas proportionnels à sa durée d'action. En fait l'A.N.T. est un agent curarisant qui dans ces conditions expérimentales occupe une position intermédiaire entre la toxiférine et la d-tubocurarine.

II - Antagonisme curare - anticholinestérasique.

Cet antagonisme a été signalé dès les premiers essais (Produits ROCHE). Il a été vérifié ultérieurement par WASER : une dose de 12 γ /kg de DANT est immédiatement antagonisée par 100 γ /kg de néostigmine (Prostigmine), ceci au prix d'une légère chute tensionnelle.

III - Propriétés secondaires

1°/- Effets respiratoires

Une dose modérée (DH 50) injectée chez le lapin ou le chat, provoque peu ou pas de diminution du volume respiratoire :

- chez le lapin: l'injection d'un volume de 40 γ /Kg nécessite la respiration artificielle
- chez le chat : l'arrêt respiratoire est possible avec des doses de 20 γ /Kg sur l'animal, il n'a pas été signalé de bronchospasme

2°/- Effets cardio-vasculaires .

- sur le lapin : une dose totale apnéisante de 100 γ /kg n'entraîne ni modification de la pression artérielle, ni modification de la fréquence du pouls.
- sur le chat (WASER) : sous respiration artificielle, des doses 10 fois supérieures à la dose apnéisante ne provoquent pratiquement pas de chute tensionnelle; il faut monter aux doses considérables de 400 à 1000 γ /Kg pour obtenir une chute tensionnelle de 20 à 50 mm durant 5 à 12 minutes. Nous verrons que cette innocuité se retrouve chez l'homme.

3°/- Effets neuro-végétatifs

- a/- l'injection de DANT n'entraîne pas de bradycardie.
- b/- la contraction de la membrane nictitante du chat après excitation de fibres préganglionnaires est diminuée de 5,5,15 et 33% pour des doses de 0,25, 0,4, 0,8 et 1,8 mg/Kg de DANT, diminution d'ailleurs qui peut être en partie expliquée par la chute tensionnelle citée plus haut.

4°/- Effet histaminogène

Il n'a pas été recherché.

Nous verrons que HARBECK a dosé l'histaminémie chez l'homme et que nous-même avons recherché l'effet histaminogène intradermique.

IV - Métabolisme

Les sources pharmacologiques sont remarquablement pauvres en renseignement sur l'élimination de la drogue.

- l'examen des courbes de curarisation sur la préparation nerf - muscle du chat, montre que l'action de la DANT est extrêmement rapide, son maximum étant atteint en moins d'une seconde.

- l'élimination se fait probablement selon le schéma décrit par WASER pour la C-curarine, avec cet alcaloïde marqué au ^{14}C . Nous renvoyons le lecteur à l'excellent travail de cet auteur dans les archives internationales de pharmacologie et thérapeutique (1954).

Comme tous les pachycurares la DANT est sans doute éliminée par voie rénale sans modification de sa molécule.

V - Posologie

Chez l'animal : elle découle des observations précédentes. On sait que la dose utile chez l'homme, est souvent voisine de la dose Head drop 50, chez l'animal, ce qui la placera à première approximation entre 12 (lapin) et + 100 (souris) Y / Kg.

ETUDES CLINIQUES ANTERIEURES

Elles sont peu nombreuses et en grande partie de langue allemande. Elles groupent au total :

130 anesthésies pour FREY

50 anesthésies pour WASER et HARBECK

86 anesthésies pour HUGIN

En outre ZENGER et FREY ont recherché l'effet de la drogue sur 5 volontaires en bonne santé.

De ces divers travaux on peut retirer la conclusion suivante : la DANT est un pachycurare d'action constante ressemblant à celle de la gallamine ou de la d-tubocurarine.

FREY pense que l'Allyl toxiféxine est relativement moins actif sur les muscles respiratoires : une dose faisant tomber le taux de la force de préhension à 40 % de la normale, abaisse la capacité vitale de 80 % seulement.

Avec une dose qui fait tomber la préhension autour de 10% la capacité vitale est abaissée de 50 %.

Son délai d'action est très bref, commençant vers la 50me seconde, parfois plus vite chez les patients âgés, et atteignant son maximum pour des doses faibles en 5 à 7 minutes (HUGIN).

La Posologie

1/- d'après HUGIN serait la suivante :

- une dose de 0,050 mg/Kg commence à donner un certain relachement des muscles intestinaux.
- une dose de 0,075 mg/Kg donne le même effet pendant 5 à 7 minutes.

Il est nécessaire d'injecter des doses supplémentaires (0,012 jusqu'à 0,025 mg/Kg) pour maintenir un relachement acceptable, ceci toutes les 10 minutes environ, à la différence de la d-tubocurarine où les injections se font toutes les 20 minutes environ.

2/- D'après ZEIGER, une dose de 0,100 mg/Kg rendra nécessaire une injection complémentaire 26 minutes plus tard, alors que des doses de 0,150 à 0,200 mg/Kg demandent une réinjection 60 minutes plus tard.

En pratique clinique la décurarisation est suffisante à la fin de l'intervention si l'on injecte la DANT selon le schéma de HUGIN : pour une ou deux doses; par contre après plusieurs doses et des interventions longues, il est en général nécessaire d'employer la néo-stigmine.

On peut retenir de ces divers travaux la dose de 0,100 à 0,150 mg/Kg comme chiffre usuel pour des interventions de durée moyenne.

Une telle posologie comporte bien entendu une dépression respiratoire qu'il faut compenser activement.

Les auteurs ont signalé une remarquable absence d'effets secondaires nocifs dans leurs 271 observations. Ils la recommandent pour toute chirurgie demandant un relâchement musculaire, principalement abdominal. En outre, ZEIGER fait remarquer que les faibles doses sans dépression respiratoire, conviennent bien aux interventions courtes, comme par exemple des réductions de fracture.

Nous avons tenté d'élargir la posologie surtout dans le sens des fortes doses et le choix des patients en y intégrant un certain nombre d'interventions cardio-vasculaires.

PROGRAMME DES ESSAIS

Il nous a paru utile de préciser :

1°/- la réalité de l'action myo-résolutive chez des patients opérés sous anesthésie générale, par voie veineuse et par inhalation.

2°/- l'absence d'effets secondaires nocifs :

- cardiovasculaires (hypotension, troubles du rythme)
- respiratoires (hypopnée prolongée, bronchospasme)
- ou autres (effets histaminogènes etc..).

3°/- l'existence d'un antagonisme clinique réel entre la DANT et un anticholinestérasique en l'occurrence la néostigmine (Prostigmine).

Pour ce faire nous avons retenu cent opérés, subissant une intervention demandant une résolution musculaire profonde ou l'emploi de la respiration artificielle (chirurgie thoracique). Certains d'entre eux présentaient des affections cardiovasculaires, respiratoires ou un degré évident d'obésité. Le choix des patients, les techniques anesthésiques employées et les doses de DANT sont exposés dans les tableaux XI, XII, XIII ci-après .

Tableau XI

I - CHOIX DES PATIENTS

Nombre	:	100
Sexe	(	40 hommes
	(	60 femmes
Age	:	max : 88
		min : 21
		moyenne (et écart-type) : 46 ± 14

II - INTERVENTIONS

Abdominales : 76

(gynécologiques	:	25
(biliaires	:	9
(gastriques	:	7
(coliques	:	7
(appendicectomie	:	4
(pariétales	:	10
(urologiques	:	2
(autres	:	12

Thoraciques : 19

(Commissurotomies		
(mitrales		14
(Ommmentocardiopexies		3
(Cardiotomie		1
(Sympathectomie		
(thoracique		1

Autres régions : 5

III - ETAT PRE - OPERATOIRE

Affections coronaires	:	4	Sclérose pulmonaire	1
Bloc de branche droit	:	1	Asthme	1
HTA sévère	:	1	Emphysème	1
insuffisance cardiaque	:	1	Obésité	4
rétrécissement mitral	:	15	Dénutrition	3
			Ethylisme	1
			Diabète	1
			Anémie	1

Tableau XII

TECHNIQUES ANESTHESIQUES

N ₂ O - Pentothal - Pethidine	53
Halothane	29
Phentanyl - Dihydrobenzperidol	1
N ₂ O Pentothal	9
N ₂ O Pentothal - Dextromoramide.....	8
	100

Tableau XIII

DOSES DE DANT en mg/Kg

Maxima	:	0,666
Minima	:	0,049
Moyenne et écart-type	:	0,242 $\pm$ 0,113

Après prémédication, le patient était anesthésié à l'aide de penthiobarbital intraveineux et l'anesthésie maintenue par inhalation de protoxyde d'azote (associé à de la péthidine, dextromoramide ou penthiobarbital) ou d'halothane. La résolution musculaire nécessaire à l'intubation trachéale était obtenue soit par une dose unique de chlorure ou d'iodure de succincurarium (0,5 jusqu'à 2 mg/Kg), soit par une première dose de DANT. La résolution musculaire nécessaire à l'intervention était obtenue dans tous les cas par l'injection intraveineuse de DANT en solution à 5 pour 1000. Dans la majorité des cas, cette dose était suffisante pour donner une dépression respiratoire rendant nécessaire la respiration assistée ou contrôlée. Chez certains patients après la fin de l'intervention il fut injecté par voie veineuse 1 mg de néostigmine précédée de 0,5 mg d'atropine.

Le pouls et la tension artérielle de tous les opérés étaient notés régulièrement et pour certains d'entre eux un électrocardiogramme établi. On pratiqua une injection intradermique de DANT chez 4 patients.

Les moyens d'études respiratoires sont décrits au titre : RESULTATS, paragraphe II, n° 1, 2, 3, 4.

Après l'opération, le comportement des opérés fut observé pendant une à six heures, puis au cours des visites quotidiennes. La diurèse fut exactement relevée chez 6 patients pendant 5 jours post-opératoires et comparée à celle des opérés semblables mais ayant reçu du succincurarium.

RESULTATS

A/- ACTION MYO-RESOLUTIVE

Elle est évidente et peut être schématisée de la manière suivante :

- 1°/- 0,050 mg/Kg (peu ou pas de dépression respiratoire
à (
0,100 mg/kg (chirurgie abdominale simple (appendicectomie
(hernie)
- 2°/- 0,110 mg/kg (dépression respiratoire (intubation trachéa-
à (le)
(
0,200 mg/kg (chirurgie abdominale courante (cholécystectomie
(mie, hystérectomie)
- 3°/- 0,210 mg/kg (nécessité de fractionner les doses
(
à (
(
0,400 mg/Kg (chirurgie abdominale majeure et de longue
durée

Ces chiffres ne constituent que des indications et peuvent être assez largement dépassés lorsque la nécessité s'en fait sentir. L'emploi d'halothane doit faire réduire ces chiffres de moitié, il est vraisemblable que l'emploi d'éther aurait les mêmes conséquences.

Dans le cours des essais la posologie maximale a été de 0,666 milligramme/Kg pour une anesthésie de 2 heures et demie.

B/- EFFETS SECONDAIRES

1°/- Cardiovasculaires : 14 patients

Des doses élevées de DANT (660 microgramme/Kg) se sont montrées sans effet notable sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle des sujets observés. Il n'y a pas eu d'anomalies de l'électrocardiogramme imputables à la drogue. La DANT n'a pas d'action tachycardisante comme la gallamine ou le Piprocurarium, ni bradycardisante comme le Succicurarium.

2°/- Respiratoires

Les investigations portèrent sur les points suivants :

a/- ventilation, mesurée au volumètre de Draeger ou de Wright exprimée en litre par minute. Cette ventilation a été comparée au chiffre de la ventilation minute théorique telle qu'il est fixé par COMROE, c'est-à-dire $3,5 \pm 0,5$ litre/ minute par m² de surface corporelle. Celle-ci était calculée en fonction du poids et de la taille selon l'abaque de AUB et DUBOIS.

b/- dans 3 cas, l'accroissement de volume thoracique obtenu par une élévation de pression de 10 cm d'eau, en prenant la moyenne de 5 essais successifs. Cet accroissement exprimé en ml par cm d'eau était comparé au volume obtenu dans les mêmes conditions au cours de l'apnée sous iodure de succinylcholine.

c/- après retour à une ventilation minute théoriquement satisfaisante, 6 patients reçurent 0,5 à 2 mg de néostigmine par

voie veineuse et la ventilation fut à nouveau mesurée.

d/- Dans certains cas une dose supplémentaire de diallyl-nor-toxiférine fut injectée après 20 à 70 minutes et la ventilation à nouveau mesurée.

* Doses apnéisantes

Comme tous les curarisants, la DANT est un puissant dépresseur respiratoire et impose de ce fait des précautions particulières. Une dose comprise entre 0,103 et 0,350 mg/kg donne une dépression respiratoire égale ou supérieure à 75 pour 100, la ventilation théorique (3 à 4 l/m/m²) n'étant récupérée qu'après 10 à 120 minutes. La réinjection d'une dose comprise entre le tiers et la moitié de la dose hypopnéisante primitive donne une hypopnée identique.

* Durée de la dépression respiratoire après une dose unique

Chez 12 opérés une dose suffisante peut donner une dépression respiratoire : égale ou supérieure à 75 %,entraîna un délai de récupération de la ventilation théorique compris entre 16 et 71 minutes. Il ne fut pas possible d'établir une corrélation étroite entre la dose injectée et la durée de ce délai. 8 patients sur 12 cependant ont récupéré entre la 15^{me} et la 40^{me} minute. Il faut remarquer que la posologie est en général supérieure à la posologie usuelle de 200 mg / Kg (FREY).

Il est important de souligner en pratique que la ven-

tilation minute conforme aux chiffres de COMROE ne garantit pas une sécurité ventilatoire absolue. Elle est en effet parfois obtenue au prix d'une polypnée superficielle avec un volume courant réduit, ce qui implique une ventilation alvéolaire insuffisante.

Dans ce cas le recours à un moyen de ventilation artificielle (assistance respiratoire) ou aux anticholestérasiques est un facteur nécessaire de sécurité.

L'élimination de la diallyl-nor-toxiférine est cependant pour des doses équipotentes, manifestement plus rapide que celle de la toxiférine.

* Etude du rapport pression / volume thoracique.

Chez 3 opérés l'accroissement de volume thoracique obtenu par une mise en pression de 10 cm d'eau après injection d'une dose apnéisante de iodure de succinylcholine a été retenu comme 100 %. La même épreuve après une dose apnéisante de diallyl-nor-toxiférine a donné respectivement 100 p. 100, 75 p. 100 et 65 p. 100. On peut donc considérer que la diallyl-nor-toxiférine donne une compliance thoraco-pulmonaire quelque peu supérieure à celle obtenue sous succinylcholine.

* Doses supplémentaires

Chez un patient l'injection de 0,216 mg / kg provoqua une dépression respiratoire de 13 minutes.

On voit qu'une réinjection égale à la dose primitive a boutit à des effets cumulatifs importants. Par contre, une dé-

pression respiratoire égale est obtenue par des réinjections comprises entre le tiers et la moitié de la dose primitive. Ceci est conforme aux règles posologiques usuelles pour les curares à élimination moyennement rapide (gallamine et d-tubocurarine) et ne semble pas suggérer, en première analyse, une tendance excessive à l'accumulation.

Le pouvoir dépresseur respiratoire des doses élevées est un phénomène normal. Il n'a pas été observé d'hypopnée ou d'apnée prolongée, même avec une posologie très élevée. Il n'a pas été observé non plus de bronchospasme, de bronchorrhée ou d'hypersalivation.

3°/- Autres effets secondaires.

La reprise du transit intestinal s'est déroulée dans les délais habituels.

La diurèse a été notée pendant cinq jours post-opératoires chez six patients. Elle est sensiblement identique à celle d'une série comparable pour le iodure de succicurarium, respectivement 830 ml quotidiens en moyenne pour le succicurarium et 815 ml pour la DANT.

L'injection intradermique de d.tubocurarine a entraîné constamment l'apparition d'une papule urticarienne. L'injection de DANT n'a été faiblement positive que dans deux cas sur quatre.

Le temps de coagulation, cherché chez dix opérés a été sensiblement identique avant et après injection de DANT.

C/- ACTION ANTAGONISTE DE LA NEOSTIGMINE

Chez 39 opérés présentant à la fin de l'intervention un certain degré de dépression respiratoire, l'injection de 1 mg de néostigmine (Prostigmine) par voie veineuse a entraîné avant la dixième minute une ventilation normale. Deux d'entre eux ont requis l'injection d'une deuxième dose de 1 mg; ils avaient reçu en cours d'intervention une quantité très élevée de DANT (0,414 et 0,666 mg/kg). Les injections de néostigmine avaient été précédées de l'administration intraveineuse de 0,5 mg de sulfate d'atropine. Certains patients ont présenté après néostigmine un peu d'hypersalivation mais aucun d'entre eux n'a fait de bradycardie ou de chute tensionnelle notable.

Ceci confirme l'antagonisme néostigmine - diallyl-nor-toxiférine mis en évidence sur l'animal (WASER).

C O N C L U S I O N S

I - INDICATIONS DU MEDICAMENT

C'est un myorésolutif aux indications essentiellement chirurgicales. Il donne un relâchement musculaire utile en chirurgie abdominale thoracique ou autre et peut aussi être utilisé pour la préparation à l'intubation endotrachéale.

En général il a toutes les indications des curares et curarisants usuels.

II - PRECAUTIONS A PRENDRE POUR L'ADMINISTRATION.

Elles sont dominées par le risque de dépression respiratoire, conséquence toujours possible d'une posologie même modérée.

A/ Avant l'intervention :

Le médecin anesthésiologiste devra s'enquérir de contre-indications éventuelles à l'emploi d'un pachycurare.

- soit absolues :

- . myasthénie
- . séquelle de poliomyélite
- . épisode antérieur d'hypopnée prolongée après curare

- soit relatives :

- anurie ou atteinte rénale profonde
- emphysème majeur
- extrême obésité
- antibiotiques curarisants et à forte dose :
 - streptomycine
 - néomycine

B/ Pendant l'intervention

Le médecin anesthésiologiste doit disposer d'un matériel de réanimation respiratoire en bon état et de moyens d'assurer la liberté des voies respiratoires (intubation endotrachéale) Toute dépression respiratoire doit être immédiatement compensée par respiration artificielle en pression positive ou positive négative alternée.

C/ Après l'intervention

La liberté des voies respiratoires et la ventilation doivent être assurés jusqu'à disparition de l'effet de la DANT.

Il convient à nouveau de rappeler que la ventilation minute conforme aux chiffres classiques, ne garantit pas une sécurité ventilatoire absolue. Elle est en effet quelques fois obtenue au prix d'une polypnée superficielle avec un volume courant réduit, ce qui complique une ventilation alvéolaire insuffisante. Dans ce cas le recours à un moyen de ventilation artificielle (assistance respiratoire) et aux anticholinesté-

rasiques (par exemple néostigmine) est un facteur nécessaire de sécurité.

VU LE DOYEN
Signé : BINET

Le Président de Thèse
de GAUDART d'ALLAINES

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Paris le 5 Avril 1963
Le RECTEUR
de l'Académie de Paris :
Signé :

BIBLIOGRAPHIE

- FREY R. et SEEGER R. - Essais cliniques et expérimentaux avec le nouvel alcaloïde Toxiférine et son dérivé le Ro 4.3816., Anesthésie, Analgésie et Réanimation, XVIII, 3 juillet 1961.
- HEROLD M., KABACOFF O. et CAHN J. - Recherche des effets cumulatifs comparés de la d.tubocurarine, de la toxiférine et de la diallyl-nor-toxiférine., Aggressologie II, 4, juillet-août 1961.
- HUGIN W. et KISSLING P. - Vorläufige Mitteilungen über ein neues Kurzwirkendes Relaxans vom depolarisationshindernden Typus, das Ro 4.3816., Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 15 Avril 1961.
- JAQUENOUD P., de COURNUAUD M.T. - Action de la DANT sur la ventilation., Aggressologie III, 4, 1962.
- LUND I., STOVNER J. - Essais expérimentaux et cliniques d'un nouveau myorésolutif., Congrès européen d'anesthésiologie à Vienne en Septembre 1962.
- Produits ROCHE - Document de Décembre 1960 émis par le département scientifique sur la préparation Ro 4 3816
- SEEGER R. , AHNEFELD F., HAUENSCHILD E. - Erfahrungen mit dem neuen synthetischen Muskelrelaxans Ro 4 3816, einem Derivat des Calebassenalkaloides Toxiferin., Der Anaesthetist, II.2.37-43, Février 1963.
- WASER - In curare and curare like Agent S. Ciba Foundation study groupe n° 12 Churchill 1962 London.
- WASER P. - Helve physiol. pharmacol., Acta supplmt VII, 33, 1953
- WASER P. et HARBECK P. - Pharmakologie und Klinische Anwendung des Kurzdauernden Muskelrelaxans Diallyl nor-toxiférine., Der Anaesthetist II.2.33-37, Février 1962.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

